

ANNEXE

ETUDE POST-INSCRIPTION

AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (juillet 2008) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION LANTUS®
--

PROTOCOLE : Etude épidémiologique chez les patients traités par Lantus®
VERSION : Rapport définitif de juillet 2007
SPECIALITE : Lantus®
LABORATOIRE : Sanofi Aventis France
DATE AVIS : 30/10/2007

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane de la Direction Générale de la Santé et a été reprise dans une convention CEPS (juin 2003).

Le libellé de la demande était le suivant :

- décrire les patients traités par Lantus® (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie,)
- décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et la stratégie thérapeutique
- évaluer le nombre de sujets parvenant et maintenant un équilibre satisfaisant ($HbA1c < 7\%$) sans augmenter le nombre d'hypoglycémies sévères
- suivre sur le long terme une éventuelle tumorigénicité de ce produit du fait de son affinité aux récepteurs de l'IGF1 (Insulin Growth factor).

L'insuline Lantus® a montré son intérêt en conditions expérimentales pour diminuer le risque d'hypoglycémie chez les diabétiques de type 1 et 2. Son évaluation reste cependant limitée à certains schémas d'insulinothérapie correspondant à un objectif thérapeutique d'euglycémie stricte (schémas dits optimisés). La population cible prévue de Lantus® est large alors que les preuves de son efficacité pour améliorer l'équilibre glycémique par rapport à d'autres schémas insuliniques sont aussi limitées (diabétiques de type 1 en schéma optimisé dit basal-bolus). De plus, le rapport bénéfice/risque de Lantus® à long terme n'est pas connu.

Il est donc utile de prévoir, d'une part, de vérifier le bénéfice de Lantus® en pratique réelle sur l'équilibre glycémique ($HbA1c$) et, de façon concomitante, la réduction du nombre des hypoglycémies. D'autre part et compte tenu de l'affinité plus importante pour les récepteurs aux IGF1 de cette insuline par rapport à l'insuline naturelle, une vigilance toute particulière est de mise pour s'assurer de sa sécurité à long terme.

L'étude devra comprendre un contingent de personnes âgées reflétant la distribution de l'insulinothérapie selon les tranches d'âge. Les patients seront identifiés à partir de la base de données CNAMTS. La composition du comité scientifique comprenant des experts cliniciens et épidémiologistes et accompagnée des déclarations de conflit d'intérêts des membres pressentis, devra être portée à la connaissance du ministre chargé de la santé, qui peut formuler des remarques. Cette étude devra être conduite de façon indépendante par une équipe désignée par le comité scientifique. Son financement sera assuré par le laboratoire Aventis. Le coût de l'étude devra être raisonnable ».

Le protocole de cette étude a été validé le 30/06/2004 par la DGS.

Un premier rapport de résultats a été adressé le 26/10/2007 et examiné par le groupe ISP le 26/02/2008. Le groupe ISP avait considéré qu'il correspondait plus à un simple rapport d'analyse statistique, plutôt qu'à un rapport complet de résultats. En effet, aucune discussion par rapport aux essais cliniques ni aux données de la littérature n'y figurait. Des analyses complémentaires ont été demandées. Le laboratoire a fourni un nouveau rapport le 11/07/2008.

2. Commentaires méthodologiques

Le document fourni présente des données pour répondre aux trois premières questions de la demande d'étude faite par le CEPS.

A cette fin, quatre populations de médecins ont été contactés pour participer à l'étude : diabétologues hospitaliers et libéraux, généralistes et pédiatres diabétologues. La sélection était aléatoire à partir du fichier professionnel des diabétologues français et du fichier ICOMED (fichier de médecins généralistes prescripteurs de Lantus®). Un total de 531 médecins généralistes, de 14 pédiatres et de 89 diabétologues ont été actifs et ont inclus 1 738 patients. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir eu une prescription de Lantus® dont l'antériorité était au moins égale à un mois.

Il aurait été judicieux de réaliser une analyse comparative (avec tests statistiques) des patients selon qu'ils aient atteint ou non l'objectif d'HbA1c < 7% et selon qu'ils soient âgés de plus ou moins 65 ans et de réaliser également des analyses séparées en fonction de la qualification des médecins ayant inclus les patients (généralistes et spécialistes).

3. Principaux résultats

3.1. Description des patients traités, à l'inclusion

Pour cette étude, 1 076 médecins ont été recrutés (le protocole de l'étude prévoyait d'en inclure 1 150) et 634 ont été actifs (59%), c'est-à-dire ont inclus au moins un patient. Parmi les médecins actifs, 83.8% étaient des généralistes, 14.0% des diabétologues et 2.2% des pédiatres.

Sur les 1 738 patients initialement inclus, 31 patients ont été exclus en raison d'une prescription de Lantus® avec un délai de moins d'un mois. L'analyse a donc porté sur 1 707 patients : 915 (53,6%) inclus par les médecins généralistes et 792 (46,4%) par les médecins spécialistes. Près des deux tiers avaient un diabète de type 2 (n=1097) et 35.7% un diabète de type 1 (n=609), le type de diabète était inconnu pour 2 patients. Le suivi à 6 et 12 mois était disponible pour 1404 patients, 148 avait un suivi à 6 mois seulement et 24 sujets à 12 mois seulement.

L'âge moyen des patients diabétiques de type 2 était de 67 ans (+/-11.9). Leur IMC était de 29.5 kg/m² en moyenne et 34.3% avaient un IMC supérieur à 30 kg/m². Leur diabète remontait à 14 ans. 46.9% de ces patients étaient atteints de micro-angiopathie, 41.3% de macro-angiopathie et 24.4% présentaient ces deux types de complications.

A l'initiation du traitement par Lantus, 38.3% des patients DT2 avaient une HbA1c supérieure à 9 ; 25.5% une HbA1c comprise entre 8 et 9 ; 18.7% une HbA1c comprise entre 7 et 8 et 17.5% une HbA1c inférieure à 7.

Les patients diabétiques de type 1 étaient âgés en moyenne de 41.9 ans (+/-19.4). Parmi eux, 62 enfants ont été inclus. 51.7% étaient des hommes. L'IMC moyen était de 23.9 (+/-4.1) et 7.4% des patients avaient un IMC supérieur à 30 kg/m².

A l'initiation du traitement par Lantus, 54.0% des patients DT1 avaient une HbA1c supérieure à 8 ; 12.3% une HbA1c comprise entre 7.5 et 8 ; 9.9% une HbA1c comprise entre 7 et 7.5 et 17.2% une HbA1c inférieure à 7.

3.2. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

A l'initiation du traitement par Lantus®, 91.8% des patients diabétiques de type 1 recevaient de l'insuline. Il s'agissait, par ordre de fréquence, d'insuline intermédiaire humaine (49.3%), d'analogue rapide (48.7%), d'insuline rapide humaine (26.2%), de pré-mélange humaine (19.9%), de pré-mélange biphasique (19.4%), d'insuline lente humaine (14.0%) ou encore d'un analogue lent autre que Lantus® (1.9%).

Parmi les 609 patients diabétiques de type 1, 50 ne recevaient pas d'insuline avant la mise sous Lantus®, dont 31 ont été inclus par des généralistes et avaient un âge moyen de 53.3 ans, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'une erreur de diagnostic ou de codage des données.

Le nombre d'injections journalières était le plus souvent de 4 (29.5%), 3 (26.8%), 5 (17.7%) ou 2 (16.8%) et près de 50% des patients avaient 3 injections ou plus par jour.

Différents types de schémas thérapeutiques étaient utilisés avant l'initiation de Lantus® : 3 injections hors basal-bolus (33.6%), basal-bolus (32.3%), injections matin et soir hors basal-bolus (15.9%), autre schéma non précisé (18.3%).

Ainsi, avant la mise sous Lantus®, 90% des patients diabétiques de type 1 étaient sous schéma à multi-injections et un tiers des patients étaient traités par un schéma basal-bolus.

Les principaux motifs d'initiation du traitement par Lantus® étaient :

- un déséquilibre glycémique (36.8%)
- une optimisation du schéma thérapeutique (27.8%)
- des glycémies irrégulières, en particulier au lever (14.5%)
- des hypoglycémies (12.8%)
- un remplacement d'une pompe par Lantus® (2.3%)
- un autre motif (4.9%).

Parmi les 1096 patients porteurs d'un diabète de type 2, 624 (56.9%) n'avaient pas été traités auparavant par insuline avant la mise sous Lantus®.

Pour les patients auparavant traités par insuline (n=472, soit 43.1%), les différents types d'insuline étaient les suivants : insuline intermédiaire humaine (49.7%), analogue rapide (19.5%), pré-mélange biphasique (17.3%), pré-mélange humaine (16.6%), lente humaine (13.5%), rapide humaine (11.1%) et analogue lent autre que Lantus® (1.8%). Les patients suivaient un schéma à 2 injections ou plus dans 70% des cas.

Parmi les patients prétraités par insuline, 63.6% recevaient au moins un antidiabétique oral (ADO). Parmi ceux-ci, 49.3% en recevaient un, 39.7% en recevaient deux, 10.0% en recevaient 3 et 1.0% en recevaient quatre. La metformine étant l'ADO le plus souvent utilisé (68.7%), puis la sulfonurée (58.0%), les inhibiteurs de l'alpha-glycosidase (18.0%), les glinides (13.0%) et les thiazolidinediones (0.7%).

Les motifs principaux de mise sous Lantus® étaient les suivants :

- un déséquilibre glycémique (40.3%)
- une optimisation du schéma thérapeutique (25.6%)
- un échec des ADO à la posologie maximale tolérée par le sujet (10.4%)
- des hypoglycémies sous Insuline (9.5%)
- des glycémies irrégulières, en particulier au lever (9.1%)
- un autre motif (4.7%).

Parmi les patients non pré-traités par insuline, 97.8% recevaient au moins un ADO et près de 80% 2 ou 3 ADOs. Les sulfonurées étaient les ADOs les plus utilisés (83.1%), puis la metformine (72.5%), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (28.0%), les glinides (13.0%) et les thiazolidinediones (7.7%).

Les motifs principaux de mise sous Lantus® étaient les suivants :

- un échec des ADO à la posologie maximale tolérée par le sujet (54.5%)
- un déséquilibre glycémique (31.6%)
- des glycémies irrégulières, en particulier au lever (5.5%)
- une optimisation du schéma thérapeutique (1.1%)
- des hypoglycémies sous Insuline (0.3%)
- un autre motif (6.1%).

A l'inclusion, la posologie moyenne de Lantus® était de 24.2 (+/-11.3) U/j chez les diabétiques de type 1, de 31.6 (+/-20.1) U/j chez les diabétiques de type 2 prétraités par insuline et de 23.6 (+/-13.3) U/j chez les diabétiques de type 2 non-prétraités par insuline.

La quasi-totalité des patients, quelque soit le type de diabète, recevaient Lantus® en une seule injection par jour.

A l'inclusion, une insuline rapide était associée à Lantus® :

- dans 90% des cas chez les patients diabétiques de type 1 (un analogue majoritairement)
- dans 43% des cas chez les patients diabétiques de type 2 préalablement insulinotraités (un analogue majoritairement)
- dans 6.4% des cas chez les patients diabétiques de type 2 non prétraités.

Quelle que soit l'insuline (y compris Lantus), le nombre d'injections quotidiennes est dans 77.0% des cas chez les patients DT1 de 4, chez les patients DT2 prétraités de 1 (54.2%) ou de 4 (33.9%) et chez les patients DT1 non-prétraités de 1 (92.5%).

Les schémas thérapeutiques suivent un schéma type basal-bolus chez 84.7% des patients DT1, 38.8% des patients DT2 prétraités et 5.1% des patients DT2 non-prétraités.

3.3. Evaluation du nombre de sujets parvenant et maintenant un équilibre satisfaisant (HbA1c < 7%) sans augmenter le nombre d'hypoglycémies sévères

Parmi les DT1, le pourcentage de patients ayant une HbA1c corrigée inférieure à 7% est passé de 17.2% à l'initiation de Lantus®, à 24.5% à l'inclusion dans l'étude et à 29.5% à la dernière visite de suivi.

Parmi les DT2 prétraités, ce pourcentage est passé de 19.9% à l'initiation de Lantus®, à 27.3% à l'inclusion et à 33.4% lors de la dernière visite de suivi et chez les DT2 non-prétraités de 13.9% à l'instauration de Lantus®, à 29.8% à l'inclusion et à 39.1% à la dernière visite de suivi. On note également que le nombre d'ADOs associé à Lantus® a diminué entre l'initiation par Lantus® et la visite de suivi.

Pour l'ensemble des patients, l'amélioration est d'autant plus marquée que le niveau d'HbA1c était plus élevé à l'initiation du traitement par Lantus®.

La prise de poids, quant à elle, a variée de 0.6 kg à 0.8 kg selon le type de diabète, entre l'inclusion et la visite de suivi à 1 an.

A contrario, 69% des patients DT1 et 62% des patients DT2 n'ont pas atteint l'objectif d'HbA1c < 7%. Il s'agit d'une population avec une HbA1C initialement élevée (8.8% chez les DT1 et 9.0% chez les DT2).

Concernant les épisodes d'hypoglycémie reportés comme sévères, 85.7% des 1576 patients suivis pendant l'étude n'en ont pas présenté.

87 patients DT1 (14.3% de la population DT1 de l'étude) et 48 patients DT2 (4.8%) en ont présenté au moins une. Au total, il y a eu 720 épisodes d'hypoglycémies reportées comme sévères chez les patients DT1, dont 443 documentés et 7 (1%) avec critère de gravité et 110 épisodes chez les patients DT2, dont 67 documentés et 6 (5.5%) avec critère de gravité.

L'incidence des hypoglycémies sévères (par patient années) a été de 1.27 pour les patients DT1 et de 0.11 pour les patients DT2. Ces épisodes sont surtout le fait de quelques patients : 2% des patients DT1 ont rapporté 70% des épisodes d'hypoglycémie sévère et 1% des patients DT2 en ont rapporté 50%.

Par ailleurs, au cours du suivi, 2953 épisodes d'hypoglycémies symptomatiques ont été déclarés par 307 patients DT2 (30.5%), soit un taux d'incidence de 3.01 par patient année.

Chez les patients DT1, au cours du suivi, alors que le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c augmentait, le nombre d'hypoglycémies reportées comme sévères est resté stable : 0.6 (+/-3.6) durant la période J0-M6 et 0.6 (+/-4.4) durant la période M6-M12.

Chez les patients DT2, ce nombre est passé de 0.04 (+/-0.41) à 0.07 (+/-0.57).

Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de relation entre la fréquence des hypoglycémies sévères et l'équilibre glycémique, quel que soit le type de diabète.

Parmi les autres événements indésirables graves en dehors des hypoglycémies sévères :

- 31 décès sont survenus : aucun n'a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a été rapporté comme consécutif à une hypoglycémie ;
- 16 épisodes d'acidocétose avec hospitalisation ont été rapportés au cours du suivi chez 10 patients DT1 et 2 épisodes chez 2 patients DT2.

Enfin, au cours de l'étude, 154 patients (9.0%) ont arrêté le traitement par Lantus®. Les motifs d'arrêt ont été :

- glycémie mal équilibrée pour 98 patients (64%)
- décision du patient (17.5%)
- insulinothérapie plus nécessaire (12.3%)
- nombre important d'hypoglycémies et de complications du diabète (11%)
- effets indésirables (9.7%).

3.4. Résultats pour le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans

Parmi les patients de l'étude, 85 patients DT1 et 642 patients DT2 étaient âgés de plus de 65 ans. Des analyses complémentaires ont été menées pour les patients DT2, leur effectif étant suffisant.

Chez ces patients DT2 âgés de plus de 65 ans, le diabète est plus ancien (15 ans environ vs 11 ans chez les patients de moins de 65 ans) et la fréquence des complications micro et/ ou macroangiopathique est plus élevée. Le niveau de contrôle glycémique était comparable à celui des patients plus jeunes et le pourcentage de patients atteignant un objectif d'HbA1c était semblable à celui obtenu par les patients plus jeunes.

L'instauration de Lantus® s'est accompagnée d'une réduction du nombre d'ADO co-prescrits, en particulier chez les plus de 75 ans, comme dans la population générale de l'étude.

En ce qui concerne les épisodes d'hypoglycémies sévères, 95.9% des 296 patients âgés de plus de 75 ans n'en ont pas présenté (ce taux était de 85.7% dans la population générale).

Au total, 15 patients âgés de 65 à 74 ans (5.1%) et 12 patients âgés de 75 ans ou plus (4.1%) ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (ce pourcentage était de 4.8% dans la population générale) et respectivement 36 épisodes chez les 65-74 ans et 17 épisodes chez les plus de 75 ans ont été rapportés, soit un taux de 0.123 pour les 65-74 ans et de 0.057 pour les plus de 75 ans (le taux était de 0.137 chez les moins de 65 ans).

Le traitement par Lantus® a été arrêté chez 28 patients âgés de 65 à 74 ans (8.8%) et 39 patients de 75 ans ou plus (12%).

Les causes d'arrêts ont été majoritairement une glycémie mal équilibrée et une insulinothérapie plus nécessaire. L'arrêt de Lantus n'a jamais été lié à un nombre important d'hypoglycémies.

4. Conclusion

Les conditions d'utilisation de Lantus® ont été respectées (une injection quotidienne dans la quasi-totalité des cas).

L'équilibre glycémique s'est amélioré suite à l'instauration du traitement par Lantus®, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères.

- chez les patients DT1 : diminution de l'HbA1c de 0.6% entre l'initiation de Lantus® et l'inclusion et stabilité ensuite (-0.1%) et proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) augmentant de 17.2% à 29.5% à la fin du suivi (résultats comparables à ceux de l'étude ENTRED, réalisée en France entre 2001 et 2003 et rapportant un pourcentage de 22% de patients contrôlés) ;
- chez les patients DT2 préalablement traités par insuline : diminution de l'HbA1c de 0.8% entre l'initiation de Lantus® et l'inclusion, suivie d'une diminution de 0.4% au cours du suivi et proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) augmentant de 19.9% à 33.4% ;
- chez les patients DT2 non-prétraités par insuline : diminution de l'HbA1c de 1.0% entre l'initiation de Lantus® et l'inclusion, suivie d'une diminution de 0.4% au cours du suivi et proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) augmentant de 13.9% à 39.1%.
- chez les patients DT1, au cours du suivi, alors que le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c augmentait, le nombre d'hypoglycémies reportées comme sévères est resté stable : 0.6 (+/-3.6) durant la période J0-M6 et 0.6 (+/-4.4) durant la période M6-M12. Chez les patients DT2, ce nombre est passé de 0.04 (+/-0.41) à 0.07 (+/-0.57).
- le pourcentage de patients diabétiques de type 2 contrôlés âgés de 75 ans et plus était comparable à celui obtenu chez les patients plus jeunes, tout comme la fréquence de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

Les résultats de cette étude observationnelle corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques (effet sur l'HbA1c et les épisodes d'hypoglycémie sévères). Ils permettent de connaître l'apport de Lantus® en conditions réelles d'utilisation, en particulier chez les patients avec une HbA1c élevée et chez les personnes âgées.